

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



04-29-04

Our Ref.: KON-1870

Client's ref: P6388-001-0000 US

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

-----X
In re Application of: :
E. UEDA, et al :
Serial No.: 10/824,095 : Dated: April
27, 2004
Filed: April 13, 2004 :
For: LIPOSOME-CONTAINING RADIOGRAPHIC :
CONTRAST MEDIUM AND PREPARATION :
METHOD THEREOF :
-----X

Commissioner of Patents
P.O. BOX 1450
Alexandria VA 222313-1450

EV40303324745
"Express Mail" mailing label No. April 27, 2004
Date of Deposit
I hereby certify that this paper or fee is
being deposited with the United States Postal
Service "Express Mail Post Office to Addressee"
Service under 27 CFR 1.10 on the date indicated
above and is addressed to the Commissioner for
Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450
S. Naloney

S i r :

With respect to the above-captioned application,
Applicant(s) claim the priority of the attached application(s) as
Provided by 35 U.S.C. 119.

Respectfully submitted,

Donald C. Lucas
MUSERLIAN, LUCAS AND MERCANTI
Attorneys for Applicants
475 Park Avenue South
New York, NY 10016
(212) 661-8000

Enclosed:

Japan 2003-360,769, filed October 21, 2003; 2003-382,983, filed
November 12, 2003; 2003-392,678, filed November 21, 2003;
2003-392-679, filed November 21, 2003; 2004-085168, filed March
23, 2004.

Return receipt post-card

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2 0 0 3 年 1 0 月 2 1 日

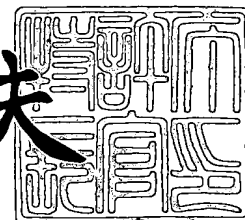
出 願 番 号
Application Number: 特 願 2 0 0 3 - 3 6 0 7 6 9
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 3 6 0 7 6 9]

出 願 人
Applicant(s): コニカミノルタエムジー株式会社

2 0 0 4 年 2 月 1 6 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願
【整理番号】 DSS00046
【提出日】 平成15年10月21日
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 A61K 9/127
A61K 49/04
A61K 49/00

【発明者】
【住所又は居所】 東京都新宿区西新宿一丁目2 6 番 2 号 コニカミノルタエムジー株式会社内
【氏名】 上田 栄一

【発明者】
【住所又は居所】 東京都新宿区西新宿一丁目2 6 番 2 号 コニカミノルタエムジー株式会社内
【氏名】 中島 彰久

【発明者】
【住所又は居所】 東京都新宿区西新宿一丁目2 6 番 2 号 コニカミノルタエムジー株式会社内
【氏名】 川勝 哲

【特許出願人】
【識別番号】 303000420
【氏名又は名称】 コニカミノルタエムジー株式会社

【代理人】
【識別番号】 100081994
【弁理士】
【氏名又は名称】 鈴木 俊一郎

【選任した代理人】
【識別番号】 100103218
【弁理士】
【氏名又は名称】 牧村 浩次

【選任した代理人】
【識別番号】 100110917
【弁理士】
【氏名又は名称】 鈴木 亨

【選任した代理人】
【識別番号】 100115392
【弁理士】
【氏名又は名称】 八本 佳子

【手数料の表示】
【予納台帳番号】 014535
【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】
【物件名】 特許請求の範囲 1
【物件名】 明細書 1
【物件名】 要約書 1
【包括委任状番号】 0304877

【書類名】 特許請求の範囲**【請求項 1】**

水溶性かつ非イオン性のヨウド系化合物を含有するリポソームを含み、しかもクロル系溶剤を含まないことを特徴とする X 線造影剤。

【請求項 2】

水溶性の非イオン性ヨウド系化合物と、
超臨界二酸化炭素法により形成されたポリエチレングリコール (PEG) 化リポソームとを含み、
該ヨウド系化合物が該リポソームに内包されていることを特徴とする X 線造影剤。

【請求項 3】

前記リポソームの中心粒径が 50～500nm であることを特徴とする請求項 1 または 2 に記載の X 線造影剤。

【請求項 4】

前記リポソームは、オキシエチレン単位が 10～3500 の PEG を、該リポソームを構成する脂質に対して 0.1～30 質量% 含んでなる PEG 化リポソームであることを特徴とする請求項 1～3 のいずれかに記載の X 線造影剤。

【請求項 5】

前記リポソームが、一枚膜リポソームであることを特徴とする請求項 1～4 のいずれかに記載の X 線造影剤。

【請求項 6】

リポソームを形成するリン脂質を超臨界二酸化炭素に溶解させて、非イオン性ヨウド系化合物が内部に含有されているリポソームを作製することを特徴とする請求項 1～5 のいずれかに記載の X 線造影剤の製造方法。

【請求項 7】

アルコール類を超臨界二酸化炭素の 0.1～10 質量% の割合で助溶媒として使用することを特徴とする請求項 6 に記載の製造方法。

【請求項 8】

超臨界二酸化炭素中にリン脂質を溶解した後、非イオン性ヨウド系化合物の水溶液を導入することによりミセルを形成させ、次いで水を加えて二酸化炭素を排出してリポソームを形成する請求項 6 または 7 に記載の製造方法。

【書類名】明細書

【発明の名称】リポソーム含有X線造影剤およびその製造方法

【技術分野】

【0001】

本発明は、非経口X線造影剤に関し、詳しくは内部に造影物質を内包したリポソームを含むX線造影剤に関する。

【背景技術】

【0002】

X線単純撮影やCT撮影は今日の画像診断の中核をなしている。骨、歯などのいわゆる硬組織はX線を良好に吸収するために容易に高コントラスト像を得ることができる。これに対し、軟組織間ではX線吸収の差が小さいため高いコントラスト像を得ることは困難である。このような場合、コントラストの高い像を得るために造影剤を使用することが一般に行なわれている。

【0003】

現在実用化されているX線造影剤の大部分は、トリヨードフェニル基を水溶性化した化合物を含むものである。これらの造影剤は、血管、尿管、輸卵管などの管腔部位に投与され、管腔の形状、狭窄などの診断に使用されている。しかしながら、これらの化合物は組織や疾患部位と相互作用をすることなく管腔部位から速やかに排出されるために、組織や疾患部位をより詳細に診断する目的には役立たない。このため目標とする組織もしくは疾患部位に選択的に集積し、その周囲またはその他の部位と明瞭なコントラストで区別できる画像を提供するX線造影剤が望まれている。

【0004】

国際公開WO98/46275、同WO95/31181、同WO94/19025、同WO96/28414、同WO96/00089、米国特許4873075号、同4567034号などには、疎水性ヨウド化合物を界面活性剤や油脂の存在下で水中に分散させ、腫瘍、肝臓、脾臓、副腎皮質、動脈硬化巣、血管プール、リンパ系などを造影する方法が開示されている。これらの方法では、造影剤を微粒化するにより体内での滞留時間を長くし疾患部位を選択的に造影しようとするものである。しかしながら、この目的のためには、提案されたこれらの製剤方法は、造影の効率および選択性とも充分でない。さらに使用するヨウド化合物が疎水性であるために、造影後に体外への排出速度が遅く患者への負担が大きいという問題点もある。

【0005】

一方、造影剤を微粒状にする方法として、造影性のある化合物を生体膜と類似の脂質から構成され、安全性が高いとされているリポソームに内包させる手法も検討されている。例えば国際公開WO88/09165、同WO89/00988、同WO90/07491、特開平07-316079、特開2003-5596では、イオン性または非イオン性の造影剤を含有するリポソームが提案されている。これらの方法では、素材としての安全性が高く、生体内で適度な分解性を有するリポソームを用いるにもかかわらず、リポソームを構成するリン脂質の溶剤として、製造過程において有機溶媒、特にクロロホルム、ジクロロメタンといったクロル系溶剤を使用する。そのため、どうしても残存する溶剤の毒性があるという理由で実用化に至っていない（例えば、特許文献1参照）。

【0006】

他方、脂質可溶性の薬剤は容易にリポソーム中に封入されるが、その封入量は他の要因にも左右されることからそれほど多くはない。また水溶性電解質である薬剤は、その薬剤の電荷と荷電した脂質の電荷との相互作用を通じてリポソーム内部の水相に封入できるが、薬剤が水溶性の非電解質である場合には、そうした手段を採ることはできない。X線造影剤についても、一般にイオン性造影化合物よりも、実質的に毒性の低い非イオン性ヨウド化合物をリポソーム内に封入することが望まれるが、上記の理由から容易ではない。さらに形成されたりリポソームは多重層になりやすく、ヨウド化合物の内包率も低いために効率が悪くなる。このような水溶性の非電解質を効率的にリポソーム中に封入する手段として、逆相蒸発法、エーテル注入法が挙げられるが、有機溶剤を使用するためにやはり安全

性の問題がある。

【0007】

特開2003-119120（特許文献2）では、リポソームを含有する化粧料、皮膚外用剤を、超臨界二酸化炭素を用いて製造する方法が開示されており、親水性薬効成分や親油性薬効成分をリポソームに内包する皮膚外用剤の製造例が示されている。しかし、親水性薬効成分として、水溶性電解質の例は示されているが、同法により水溶性非電解質をリポソームに効率よく内包できるか不明であった。

【特許文献1】特開平7-316079号公報

【特許文献2】特開2003-119120号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明は、安全性の高い微粒子状の造影剤により効率性および選択性の高いX線造影剤を提供することを目的とする。より具体的には毒性のある有機溶媒を使用することなくリポソーム内に水溶性の非イオン性ヨウド系化合物を封入したX線造影剤ならびにその製造方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明は、水溶性かつ非イオン性のヨウド系化合物を含有するリポソームを含み、しかもクロル系溶剤を含まないことを特徴とするX線造影剤である。

【0010】

本発明のX線造影剤は、好ましくは水溶性の非イオン性ヨウド系化合物と、超臨界二酸化炭素法により形成されたポリエチレングリコール（PEG）化リポソームとを含み、
該ヨウド系化合物が該リポソームに内包されていることを特徴としている。

【0011】

本発明のX線造影剤に含まれるリポソームの中心粒径は50～500nmであることを特徴としている。

【0012】

さらに前記リポソームは、オキシエチレン単位が10～3500のPEGを、該リポソームを構成する脂質に対して0.1～30質量%含んでなるPEG化リポソームであることが望ましい。

【0013】

さらに前記リポソームは、一枚膜リポソームである。

【0014】

本発明のX線造影剤の製造方法は、リポソームを形成するリン脂質を超臨界二酸化炭素に溶解させて、非イオン性ヨウド系化合物が内部に含有されているリポソームを作製することを特徴としている。

【0015】

前記方法においてアルコール類を超臨界二酸化炭素の0.1～10質量%の割合で助溶媒として使用することを特徴としている。

【0016】

さらに好ましくは、超臨界二酸化炭素中にリン脂質を溶解した後、非イオン性ヨウド系化合物の水溶液を導入することによりミセルを形成させ、次いで水を加えて二酸化炭素を排出してリポソームを形成する製造方法である。

〔発明の具体的説明〕

本発明における水溶性の非イオン性ヨウド系化合物は、造影性があれば特に規定されない。一般には水溶性の非イオン性ヨウド系化合物として、ヨウ化フェニルを含み、2,4,6-トリヨードフェニル基を少なくとも1個有する非イオン性ヨウド化合物が好適である。具体的には、そのような非イオン性ヨウド化合物として、イオヘキソール、イオペンツール、イオバミドール、イオジキサノール、イオプロミド、イオトロランおよびメトリザミ

ドなどを挙げることができる。本発明の造影剤において非イオン性水溶性ヨウド系化合物の濃度は、該造影剤の性質、意図する最終生成物の投与経路および臨床上の指標といった因子に基づき任意に設定することができる。典型的な非イオン性ヨウド系化合物の含有量は、5～90質量%、好ましくは20～70質量%である。

【0017】

本発明の造影剤は、上記造影化合物を目標とする部位に効率よく選択的に送達するためにリポソーム内に封入して使用される。かかる薬物送達システムに使用されるリポソームは、脂質二重膜から形成されている。その脂質膜の成分として、リン脂質および／または糖脂質が好ましく使用される。

【0018】

リン脂質として、大豆、卵黄などから得られるレシチン、リゾレシチンおよび／またはこれらの水素添加物、水酸化物の誘導体を挙げることができる。これらは単独でも併用してもよい。

【0019】

さらに、ホスファチジルコリン、ホスファチジン酸、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、スフィンゴミエリン、ジパルミトイルホスファチジルコリン (DPPC)、ジステアロイルホスファチジルコリン (DSPC)、ジパルミトイルホスファチジルグリセロール (DPPG)、ジステアロイルホスファチジルセリン (DSPS)、ジパルミトイルホスファチジルイノシトール (DPPI)、ジステアロイルホスファチジルイノシトール (DSPI)、ジパルミトイルホスファチジン酸 (DPPA)、ジステアロイルホスファチジン酸 (DSPA)などを挙げることができる。これらのリン脂質は通常、単独で使用されるが、2種以上併用してもよい。

【0020】

糖脂質としては、ジガラクトシルジグリセリド、ガラクトシルジグリセリド硫酸エステルなどのグリセロ脂質、ガラクトシルセラミド、ガラクトシルセラミド硫酸エステル、ラクトシルセラミド、ガングリオシドG7、ガングリオシドG6、ガングリオシドG4などのスフィンゴ糖脂質などを挙げることができる。

【0021】

本発明では、ポリエチレングリコール (PEG) をX線造影剤の意図する目的のためにリポソームの成分として使用することができる。すなわちPEGをリポソームに付けることにより、新たな機能を付与することができる。例えば、リポソームが親水的傾向を有することになるか、免疫系から認識されにくくなるか、あるいは血中安定性を増すなどの効果が期待できる。具体的には脂質成分は肝臓に貯まりやすいために肝臓の造影を目的とする場合には、PEGを使用しないか、あるいはPEG含有量の少ないリポソームを用いる。反対に他の臓器の造影の場合には、PEGの使用により肝臓に集まりにくくなる理由で、PEG化リポソームの使用が推奨される。PEGのオキシエチレン単位の長さ、導入する割合を変えることによりあるいはPEGに何らかの修飾をさらに加えることによりその機能を調節することができる。PEGとして、オキシエチレン単位が10～3500のポリエチレングリコールが好適である。またPEGを使用する場合の使用量は、該リポソームを構成する脂質に対して0.1～30質量%、好ましくは1～15質量%程度含む。

【0022】

本発明のX線造影剤は、造影化合物を内包するリポソームの粒径およびその表面設計によりターゲティング機能を実現することができる。リポソーム粒径の調整は、後述する方法に基づき容易に行われる。リポソーム表面の設計は、リン脂質の種類と組成を変えることにより所望の特性を付与することができる。また、上記PEGの導入も有益である。本発明のX線造影剤では、リポソーム表面にPEGを付加することにより血中滞留性が高められ、肝臓などの細網内皮系細胞に貪食されにくくなる。加えてリポソームの粒径を100～200 nm、より好ましくは110～130 nmの範囲に揃えることにより癌組織へ選択的にX線造影剤を集中させることが可能となる。これは固形癌組織にある新生血管壁の孔が大きく、正常組織の微小血管壁より透過性が高いことによるものである。癌組織への選択的集中は、X線

造影剤のコントラスト性能を高め、検出困難であった微小転移性癌の発見も可能となる。癌組織、疾患部位などに到達しなかったX線造影剤は、正常部位に集まることなく、副作用が発現する前にリポソームは分解されて体外に排泄される。このことはリポソームを設計する際にその安定性を体外排出時間との関係で適切にコントロールすることにより可能である。造影物質として、水溶性のヨウド系化合物を使用するため、腎臓を経由して速やかに尿中に排泄され、徒に体内に留まることによる弊害、遅発性の副作用などを防止できる。

【0023】

本発明に使用するリポソームを調製するには、超臨界もしくは亜臨界二酸化炭素を使用するリポソーム調製法を利用する。その場合、上記脂質成分を、超臨界状態（亜臨界状態を含む）にある二酸化炭素に溶解、分散または混合することが必要となる。その際、低級アルコール、グリコール、グリコールエーテルなどのアルコールを助溶媒として1種または2種以上併用することは、上記脂質成分の溶解性が向上するために望ましい。例えばアルコール類を超臨界二酸化炭素の0.1~10質量%、好ましくは、1~8質量%の割合で助溶媒として使用するのがよい。このうち、より好ましい溶解助剤としては、安全性の観点からエタノールである。

【0024】

本発明の製造方法で使用する超臨界状態（亜臨界状態を含む）の二酸化炭素の好適な圧力は、50~500kg/cm²、好ましくは100~400 kg/cm²である。また好適な臨界状態の二酸化炭素ガスの温度としては、25~200℃、好ましくは31~100℃、さらに好ましくは35~80℃である。

【0025】

本発明のX線造影剤に使用するリポソームの好適な調製方法は、以下のとおりである。すなわち、上記の好適な圧力および温度のもとにある超臨界状態もしくは亜臨界状態の二酸化炭素に脂質成分さらに必要に応じてPEGを添加して、攪拌下、溶解する。その際、必要に応じて脂質の上記溶解助剤を併用することができる。続いて非イオン性ヨウド系化合物の水溶液を連続的に添加して、水相/二酸化炭素エマルジョンを形成する。このエマルジョン系において脂質成分はミセル状となり離合集散をしていると推定される。しばらく攪拌を続行してミセルを含むエマルジョンが安定化した後に、さらに二酸化炭素相と水相とが分離するまで水を連続的に添加する。水相の増大とともに系の相転移が起こり、水/炭酸ガスエマルジョン+炭酸ガス/水エマルジョンの2相系を経て、過剰な炭酸ガスが炭酸ガス/水エマルジョンと分離する。リポソームは水相に転相しているため、系内を減圧して二酸化炭素を排出すると、非イオン性ヨウド系化合物を内包するリポソームが分散している水系分散液が生成する。この場合、該リポソームの内部以外の水相に非イオン性ヨウド系化合物が含まれていてもよい。非イオン性ヨウド系化合物は、リポソームの外部水相のほか、主としてリポソーム内部の水相に存在し、いわゆる「内包」の状態にある。

【0026】

超臨界もしくは亜臨界二酸化炭素を使用するリポソーム調製法は、従来法に比べてリポソームの生成率、封入する物質の内包率、封入物質のリポソーム内残存率が高いことが示されている（上記特許文献2参照）。さらに工業的スケールでの応用も可能であり、実質的に有機溶剤を使用せずに非イオン性かつ水溶性の物質を効率よくリポソームに封入することができる本法は、本発明のX線造影剤の製造に有用である。

【0027】

本発明のリポソームの中心粒径は、50~500nmであればよい。使用目的に応じて、粒径を適切に設定することができる。例えば腫瘍部分の撮像目的の場合には、110~130nmが好ましい。粒径はリポソームを含む分散液を凍結し、その後破碎した界面をカーボン蒸着し、このカーボンを電子顕微鏡で観察すること（凍結破碎TEM法）により、測定することができる。ここで「中心粒径」とは、粒子分布で最も出現頻度の高い粒径を指している。粒径の調整は、処方またはプロセス条件で行なうことができる。例えば、上記の超臨界の圧力を大きくすると粒径は小さくなる。

**【0028】**

本発明のリポソームは、一枚膜リポソーム、すなわちリン脂質二重層が1つの層としてなる膜で構成されているリポソームである。そのため、多重層リポソームに比べ、大きい封入容量を提供するという利点がある。このためヨウド系化合物の内包効率も良好となる。リポソーム内へのヨウド系化合物の封入量は、脂質膜重量に対し、1~10、好ましくは3~8、より好ましくは5~8の重量比であることが望ましい。重量比が1未満であると効率が悪く、10を超えるとリポソームが不安定となる。

【0029】

本発明の造影剤は、投与後にリポソームが体内に安定に維持されるように、体内の浸透圧に対し、等張の溶液または懸濁液の形でリポソーム中に封入される。そうした溶液もしくは懸濁液の媒質として、水、緩衝液、例えばトリス-塩酸緩衝液、リン酸緩衝液、クエン酸緩衝液などを使用することができる。

【0030】

上記溶液もしくは懸濁液の好ましいpH範囲は、室温で6.5~8.5、さらに好ましくは6.8~7.8である。X線造影剤が多ヒドロキシル基を有する水溶性非イオン性ヨウド系化合物である場合、緩衝液は、米国特許第4278654号に記載されているような負の温度計数を有する緩衝液である。アミン系緩衝液はこのような要求を満たす性質を有しており、特に好ましくはトリス (TRIS) である。このタイプの緩衝液は、オートクレーブ温度で低いpHを有し、このことがオートクレーブ中のX線造影剤の安定性を増し、他方、室温では生理的に許容されるpHに戻る。この場合、ろ過滅菌のようにリポソーム粒径の微小化という制約も受けない。したがって、注射用無菌造影剤を製造するために、リポソーム調製物をオートクレーブ滅菌できることは極めて便利であり、貯蔵安定性なども確保できる。しかしオートクレーブ滅菌を適用できないリポソームには、ろ過滅菌を行なうのがよい。

【0031】

等張の溶液または懸濁液を得るには、等張液を提供する濃度で、造影剤を媒質中に溶解もしくは懸濁させる。例えば造影剤化合物の溶解性が低いために造影剤が単独では等張液を提供できない場合、等張の溶液もしくは懸濁液が形成されるように他の非毒性の水溶性物質、例えば塩化ナトリウムのごとき塩類、マンニトール、グルコース、ショ糖、ソルビトールなどの糖類を媒質中に添加してもよい。

【0032】

本発明のX線造影剤には、さらに製剤助剤として必要に応じて、生理学的に許容される安定化剤、キレート剤、粘度調節剤、抗酸化剤なども含めてもよい。

【発明の効果】**【0033】**

本発明に係るX線造影剤は、非イオン性ヨード化合物をリポソームに内包するため、血中滞留性が良好であり、目的とする組織または疾患部位に選択的に集積する。造影後は、該ヨード化合物が水溶性であるため速やかに体外へ排泄される。

【0034】

上記リポソームの製造は、リン脂質などを超臨界二酸化炭素に溶解して作製する方法を採用するため、有毒な溶媒、特に毒性の高いクロル系溶媒を使用する必要がない。

【0035】

以上より本発明に係るX線造影剤は、従来のX線造影剤に比べて使用量が少量で済み、毒性、副作用がはるかに軽減されている。したがって、その投与を受ける患者の負担は少ない。

【発明を実施するための最良の形態】**【0036】****〔実施例〕**

以下、本発明を実施例に基づいてさらに具体的に説明する。本発明は、かかる実施例によりなんら限定されるものではない。

【実施例1】

【0037】

ジパルミトイルホスファチジルコリン (DPPC) と二酸化炭素とをステンレス製オートクレーブにエタノールとともに仕込み、オートクレーブ内を60℃、300kg/cm²にして攪拌し、超臨界二酸化炭素中にDPPCを溶解させた。この超臨界二酸化炭素溶液を攪拌しながら、イオメプロール溶液 (イオメプロール816.5mgを注射用水にて加温溶解し、これに20mMとなるようにアスコルビン酸を加えて溶解し、さらにトロメタモールを1mg加えて溶解した。希塩酸にてpHを生理的pHに調整した。最後に注射用水を加えて1.0mlに仕上げた溶液) を定量ポンプで連続的に注入した。その後系内を減圧して二酸化炭素を排出し、イオメプロールを含有するリポソームの分散液を得た。

【0038】

さらに得られた分散液をガラスバイアル中に入れ、121℃、20分間オートクレーブ滅菌し造影剤とした。

【0039】

得られた造影剤中のリポソームの粒径を凍結破碎TEM法により測定し、粒子径分布で最も出現頻度の高い粒径を中心粒径とした。造影剤中のリポソームの粒径は130nmであった。また同法による形態観察によると、出来上がったリポソームは、一枚膜のリポソームであった。

【実施例2】

【0040】

実施例1で得られた造影剤を等張グルコース液で希釈して、50mgヨウ素/mlの濃度とした。この液をラットに静脈内注射したところ、特に肝臓に集中して分布することがX線画像で観察された。また時間経過とともに肝臓中の造影レベルは、その他すべての器官造影レベルと並行して減少し、イオメプロールの大部分は尿中に排泄されたことが認められた。

【実施例3】

【0041】

実施例1で得られた造影剤を等張グルコース液で希釈して、50mgヨウ素/mlの濃度とした。この液を多数の肝臓転移を有するラットに静脈注射した。腫瘍転移部分は造影レベルが高く、直径約5mmの腫瘍が観察された。さらに腫瘍部分造影レベルの低下は、時間経過とともにその他の器官の造影レベルより遅かった。

【実施例4】

【0042】

圧力および温度をコントロールして、粒径が70nm、180nm、220nmのリポソームを作製した以外は実施例1と同様に造影剤を作製した。

【実施例5】

【0043】

オキシエチレン単位が2000のPEGを40g添加した以外は実施例1と同様に造影剤を作製した。その粒径は120nmであった。

【実施例6】

【0044】

実施例4および実施例5で作製した造影剤を実施例2と同様にして評価した。実施例4で作製した造影剤は、粒子径にかかわらず注射後、特に肝臓に集中して分布することがX線画像で観察された。実施例5で作製した造影剤は、実施例4で作製した造影剤と比べて肝臓への集中が少なかった。

【実施例7】

【0045】

実施例4および5で作製した造影剤を実施例3と同様にして評価した。

【0046】

粒径70nmのリポソームを含む造影剤は、腫瘍部分造影レベルが実施例3の造影剤と比較して造影レベルの低下速度が速かった。

【0047】

粒径180nmのリポソームを含む造影剤は、腫瘍部分造影レベルが実施例3の造影剤と比較して造影レベルの低下速度が遅くなった。

【0048】

粒径220nmのリポソームを含む造影剤は、腫瘍部分造影レベルが実施例3の造影剤と比較して造影レベルが著しく低下した。

【0049】

実施例5で作製した造影剤は、腫瘍部分造影レベルが高く、造影レベルの低下速度が遅かった。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】

本発明は、安全性の高い微粒子状の造影剤により効率性および選択性の高い非経口 X 線造影剤およびその製造方法を提供することを目的とする。

【解決手段】

水溶性かつ非イオン性のヨウド系化合物を含有するリポソームを含み、該リポソームは、超臨界二酸化炭素法により形成されるためクロル系溶剤などの有毒な溶剤を含まないことを特徴とする X 線造影剤である。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 3 6 0 7 6 9

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[3 0 3 0 0 0 4 2 0]

1. 変更年月日

2 0 0 3 年 1 0 月 1 日

[変更理由]

名称変更

住 所

東京都新宿区西新宿 1 丁目 2 6 番 2 号

氏 名

コニカミノルタエムジー株式会社